

Mécanisme de l'action uricosurique de la benzbromarone

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine
de l'Université de Genève

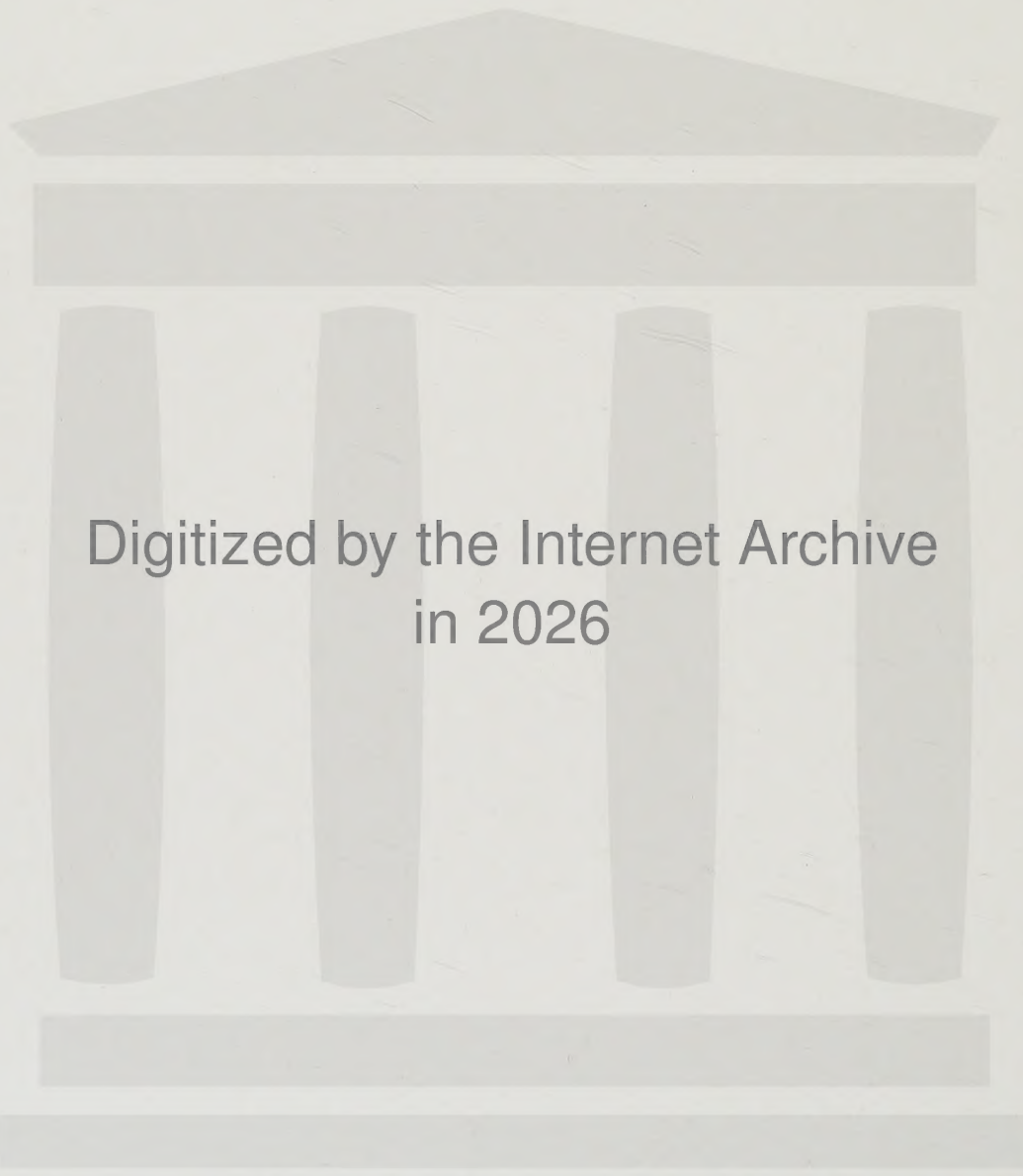
pour obtenir le grade de docteur en médecine par

Giancarlo POLITTA

de

Vogorno (Tessin)

Thèse No 3368



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545902_0045

Mécanisme de l'action uricosurique de la benzbromarone

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine
de l'Université de Genève

pour obtenir le grade de docteur en médecine par

Giancarlo POLITTA

de

Vogorno (Tessin)

Thèse No 3368

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur Jean Fabre, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Le doyen:
William Geisendorf

Genève, le 4 octobre 1973

Thèse No 3368



A mes parents

Remerciements

Je tiens à exprimer ma vive reconnaissance au professeur Jean Fabre qui a dirigé avec tant de bienveillance cette étude.

Mes remerciements vont aussi à Madame Duckert, du laboratoire central, pour sa précieuse collaboration.

Mécanisme de l'action uricosurique de la benzbromarone

G. Politta

Résumé

La benzbromarone est un uricosurique qui ne diminue pas l'excrétion urinaire de la pénicilline et de la phénol-sulfone-phthaléine. Contrairement au probénécide et à la sulfinpyrazone, elle n'intervient donc pas dans le système de sécrétion tubulaire commun à de nombreux acides organiques, en particulier l'acide urique. Sans action sur le filtrat glomérulaire ni sur les processus d'échanges ioniques du tube distal, elle agit comme inhibiteur électif de la réabsorption d'acide urique au niveau du tube proximal. Cette caractéristique la distingue du probénécide, dont l'efficacité uricosurique reste moins intense car elle est limitée dans une certaine mesure par une diminution de la sécrétion d'acide urique.

Summary

Benzbromarone is an uricosuric drug which does not decrease the urinary excretion of penicillin or phenol-sulfonphthalein. Contrary to probenecid and sulfinpyrazone, it does not intervene in the tubular secretion system of organic acids, particularly uric acid. Without effect on glomerular filtration rate or ionic exchanges of the distal tubule, benzbromarone acts as an elective inhibitor of uric acid reabsorption in the proximal tubule. This characteristic distinguishes it from probenecid whose uricosuric effectiveness remains less intense since it is limited to a certain degree by its action of also decreasing uric acid secretion.

La benzbromarone est un dépresseur de l'uricémie puissant, bien toléré et doué d'une longue durée d'action, qui permet d'espacer les prises de 24 heures (3, 7, 23). Elle diffère de la benziodarone par la présence de brome au lieu d'iode et peut donc être administrée sans crainte de modifier les tests de la fonction thyroïdienne, d'entraîner une dysthyroïdie consécutive à une surcharge iodée (11) ou encore de provoquer une allergie à l'iode. La benzbromarone détermine des baisses de l'uricémie de l'ordre de 40 à 75 %, ce qui représente une efficacité supérieure à celle des uricosuriques classiques (3, 4, 7, 12, 13, 23).

Bien que la benzbromarone soit largement utilisée en clinique, le mécanisme de son mode d'action n'a pas encore été défini avec précision. Certaines observations conduisent à penser qu'il ne s'agit pas d'un pur uricosurique, mais qu'intervient de plus une action extraré-

nale (3, 19), peut-être une augmentation de l'excrétion bilio-digestive d'acide urique. Cette éventualité a d'ailleurs été contestée (23, 24).

Quoi qu'il en soit, la benzbromarone provoque d'ordinaire une augmentation considérable de la clearance urinaire de l'acide urique. Il importait dès lors de préciser comment s'exerce l'action rénale de ce nouvel hypo-uricémiant.

On sait, depuis les travaux de Gutman et Yü (8, 9, 21, 22), que l'excrétion urinaire de l'acide urique relève d'un mécanisme complexe de filtration glomérulaire suivie de réabsorption tubulaire et de sécrétion tubulaire. Pratiquement pas lié aux protéines du plasma, l'acide urique est filtré à raison de 6,7 mg/min en moyenne chez l'homme en bonne santé. Comme la quantité éliminée par les urines ne dépasse pas 0,5 mg/min, force est d'admettre que plus de 90 % sont réabsorbés par les

tubes rénaux (9). Diverses techniques (stop-flow, phlo-ridzine) permettent de situer cette action au niveau du tube proximal (15, 17, 18).

Cette réabsorption est d'ailleurs probablement plus complète encore, car toute une série d'observations cliniques et expérimentales conduisent à penser que, d'autre part, les tubes sécrètent de l'acide urique, en quantité voisine de celle qu'on retrouve dans les urines (18). Par exemple, on a constaté que, dans certaines conditions exceptionnelles de diurèse osmotique, les urines contiennent davantage d'acide urique que n'en ont filtré les glomérules (10). La sécrétion tubulaire d'acide urique est inhibée par la pyrazinamide (5), un médicament antituberculeux aujourd'hui presque abandonné vu sa fâcheuse tendance à provoquer une hyperuricémie. C'est également en réduisant cette sécrétion que les salidiurétiques entraînent parfois une ascension des taux sériques d'acide urique. Le niveau où s'effectue ce processus semble varier selon les espèces (20). A l'aide d'indicateurs marqués, *Podevin, Richet* et coll. (14) constatent que la sécrétion d'acide urique a lieu chez l'homme presque simultanément à celle du para-amino-hippurate, donc dans le tube proximal. Ainsi, ce segment semble être le siège de mouvements d'acide urique bidirectionnels: réabsorption et sécrétion.

Il n'est pas aisé de prouver quelle est l'action des médicaments uricosuriques sur ce mécanisme complexe. Par la mesure de la clearance de la créatinine ou de l'inuline, on a pu établir qu'ils ne modifient pas la filtration glomérulaire (3, 4, 23). Restait à déterminer s'ils diminuent la réabsorption ou s'ils augmentent la sécrétion tubulaire.

En fait, le probénécide ou la sulfinpyrazone administrés à très faibles doses *diminuent* l'excrétion urinaire de l'acide urique (22). Cet effet paradoxal relève d'une inhibition de la sécrétion tubulaire de cette substance. Cela n'est guère surprenant, car il est bien établi que le probénécide bloque la sécrétion de nombreux autres acides organiques, en particulier l'acide para-amino-hippurique, la phénol-sulfone-phtaléine et la pénicilline (1).

Au contraire, pour des posologies plus fortes, le probénécide et la sulfinpyrazone exercent leur pouvoir uricosurique en diminuant la réabsorption tubulaire de l'acide urique de telle sorte que l'effet global de ces deux actions contradictoires se solde par une élimination d'acide urique accrue. Des constatations analogues ont été faites pour les salicylés: aux doses courantes de 1 à 3 g par jour, ils diminuent l'excrétion urinaire de l'acide urique, probablement parce qu'ils inhibent la sécrétion tubulaire; mais pour une posologie quotidienne plus forte, supérieure à 4 ou 5 g, ils exercent une action uricosurique en diminuant la réabsorption tubulaire (21).

Nous nous proposons, dans ce travail, de déterminer quelle est l'influence de la benzbromarone sur les diverses fonctions susceptibles d'intervenir dans l'excrétion de l'acide urique:

— filtrat glomérulaire, déterminé par la clearance de la créatinine,

- sécrétion tubulaire proximale d'acides organiques, jugée d'après l'excrétion de la pénicilline et de la phénol-sulfone-phtaléine, qui relève du même mécanisme que celle de l'acide urique,
- échanges ioniques au niveau du tube distal, estimés d'après les modifications des électrolytes urinaires.

Les constatations que nous avons pu faire permettent de déduire que la benzbromarone stimule l'uricosurie par une action dirigée uniquement sur la réabsorption tubulaire de l'acide urique, selon un mécanisme plus électif que celui du probénécide.

Méthode

Cette étude se fonde sur trois protocoles expérimentaux:

1. Huit volontaires en bonne santé, âgés de 24 à 27 ans, d'un poids de 54 à 72 kg, reçoivent pendant deux jours consécutifs un régime alimentaire et un apport hydrique identiques. Ils vaquent à leurs occupations habituelles d'étudiants en médecine mais évitent tout effort physique important. Ils n'avaient absorbé aucun médicament pendant les deux semaines précédentes. Le premier jour de l'expérience, on récolte la totalité des urines de 8 à 14 heures, 14 à 20 heures et 20 à 8 heures, sous paraffine et xylol, pour dosage de l'acide urique, créatinine, sodium, potassium, chlore, ammonium, acidité titrable, bicarbonate et pH. Au début et à la fin de chaque période, on dose dans le sérum les concentrations d'acide urique, azote uréique et créatinine. Le second jour, 100 mg de benzbromarone (1 comprimé de Désuric®) sont pris à 8 heures avec le petit déjeuner, puis les collections d'urines et de sérum sont répétées comme la veille. Les urines sont mises au réfrigérateur immédiatement après émission et les dosages sont pratiqués dans un délai inférieur à 24 heures.

2. Quatre volontaires en bonne santé, âgés de 26 à 32 ans, d'un poids de 50 à 73 kg, prennent pendant trois jours consécutifs un comprimé d'un million d'unités de pénicilline V potassique le matin à jeun. Chaque jour du test, les urines sont collectées en quatre fractions de 0 à 1 heure, 1 à 3 heures, 3 à 6 heures et 6 à 24 heures après la prise de pénicilline pour dosage de l'antibiotique. Le second jour du test, un échantillon de sang est prélevé avant l'absorption du médicament puis 30, 60, 90 et 120 minutes après pour dosage de la pénicilline dans le sérum. Quelques jours plus tard, la même série de tests est pratiquée dans des conditions identiques avec, comme seule modification au protocole, l'ingestion de 100 mg de benzbromarone (un comprimé de Désuric®) 12 heures avant chaque prise de pénicilline. Tous les échantillons de sang et d'urines sont placés au réfrigérateur immédiatement après leur prélèvement. Les dosages de pénicilline sont pratiqués moins de 24 heures plus tard, selon une méthode microbiologique avec b.

subtilis comme germe test. Chaque valeur est établie d'après la moyenne de six déterminations portant sur le même échantillon (2).

3. Huit malades hospitalisés à l'unité des lits de la Policlinique de médecine subissent une épreuve de la phénol-sulfone-phtaléine (PSP): après absorption de 500 ml d'eau et en position couchée, injection intraveineuse de 6 mg de PSP; récolte des urines 15 minutes, 1 et 2 heures après l'injection, pour dosage de la PSP. La même épreuve est répétée quelques jours plus tard dans des conditions identiques avec, comme seule modification au protocole, la prise de 100 mg de benzbromarone (un comprimé de Désuric®) 12 et 2 heures avant l'injection de PSP.

Résultats

Modifications de l'acide urique dans le sérum et les urines

L'uricurie augmente de façon massive chez tous les volontaires du groupe 1, passant en moyenne de 528 ± 139 mg/24 h avant traitement à 1434 ± 793 sous benzbromarone (+ 172 %). Cet effet uricosurique est déjà pleinement développé dans les urines récoltées au cours des six premières heures du traitement (+ 160 %); il se maintient encore en plein pendant la période située entre 12 et 24 heures après l'absorption du médicament (+ 171 %).

Vingt-quatre heures après la prise de 100 mg de benzbromarone, l'uricémie s'effondre à $26,9 \pm 7,4$ mg/l au lieu de $56,0 \pm 5,5$ avant (diminution de 52 % en moyenne).

Il résulte de ces modifications une hausse massive de la clearance de l'acide urique, qui mesurait respectivement 7,5, 7,9 et 5,5 ml/min en moyenne pour les trois périodes (0 à 6 h, 6 à 12 h et 12 à 24 h) de la journée de contrôle et 20,9, 27,1 et 24,7 pour les mêmes périodes sous hypo-uricémiant.

Filtrat glomérulaire et filtration d'acide urique

Cependant, le filtrat glomérulaire estimé par la clearance de la créatinine ne subit pratiquement aucune modification: 124 ml/min en moyenne avant traitement, 119 ml/min pendant. L'augmentation de l'uricurie ne relève donc en rien d'une filtration plus importante de cette substance. Au contraire, pendant les 24 heures consécutives à l'absorption d'un comprimé de benzbromarone, la filtration d'acide urique diminue en raison du fléchissement de l'uricémie. Cela est particulièrement évident pour la période située 12 à 24 heures après la prise de l'hypo-uricémiant.

Sécrétion tubulaire des acides organiques

La benzbromarone ne provoque aucune modification de l'élimination urinaire des deux acides organiques

	Sans benzbromarone	Avec benzbromarone	
0- 1 h	59 ± 10	51 ± 9	NS
1- 3 h	95 ± 8	81 ± 9	NS
3- 6 h	25 ± 5	26 ± 6	NS
6-24 h	3 ± 1	3 ± 1	NS
Total	182 ± 13	163 ± 12	NS

Tableau 1. Récupération de la pénicilline V dans les urines émises après absorption orale de 600 mg de pénicilline V, sans benzbromarone ou 12 heures après une prise de 100 mg de benzbromarone. Moyennes de 12 déterminations ± 1 DS.

sécrités par les tubes proximaux que nous avons étudiés ici: la pénicilline et la phénol-sulfone-phtaléine.

Les quantités de pénicilline récupérées dans les urines, qui étaient de 182 ± 13 mg lors de 12 contrôles effectués chez les sujets du groupe II avant la prise de benzbromarone, sont à peine modifiées, à 163 ± 12 mg pour les 12 mesures faites sous l'effet de ce médicament. Le tableau 1 montre que la répartition dans le temps des quantités de pénicilline retrouvées dans les urines demeure la même avec ou sans traitement.

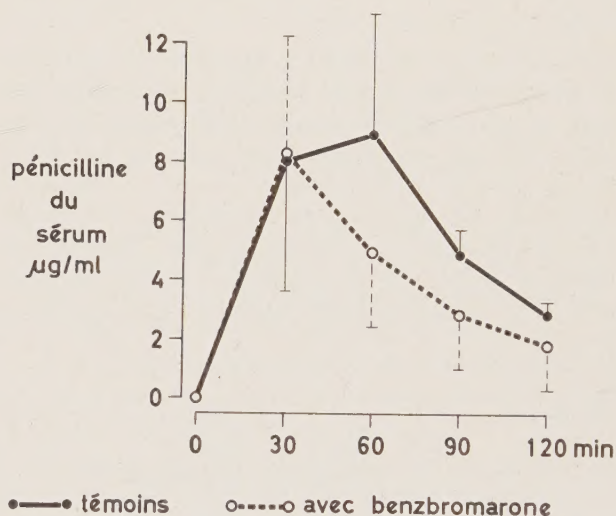


Figure 1. Taux sériques de pénicilline après administration de 600 mg de pénicilline V sans benzbromarone (●—●), ou après la prise de 100 mg de benzbromarone 12 et 2 heures auparavant (○---○).

On constatera sur la figure 1 que la prise de benzbromarone ne retarde absolument pas le déclin des taux sériques de pénicilline. Après avoir atteint un maximum pratiquement identique à celle des témoins, la courbe des sujets traités par la benzbromarone s'abaisse plus rapidement, au contraire de ce qu'on observerait avec le probénécide. Cette particularité ne relevant pas d'une

	Sans benzbromarone	Avec benzbromarone	
15 minutes	28,1 %	26,3 %	NS
60 minutes	32,8 %	32,2 %	NS
120 minutes	16,0 %	15,0 %	NS
Total	76,9 %	73,5 %	NS

Tableau 2. Excrétion de la phénol-sulfone-phtaléine sans benzbromarone ou après la prise de 100 mg de benzbromarone 12 et 2 heures auparavant. Moyennes de 8 déterminations.

excrétion urinaire plus intense, on est conduit à penser que la benzbromarone augmente le volume de diffusion de la pénicilline.

Le tableau 2 indique quelles ont été les quantités de phénol-sulfone-phtaléine détectées dans les urines de huit personnes du groupe 3, quinze minutes, une heure et deux heures après l'injection du colorant, avec ou sans benzbromarone: les valeurs observées sont pratiquement superposables.

Acidité et électrolytes urinaires

Les huit sujets du groupe 1 réagissent tous à la prise de benzbromarone par une baisse du pH urinaire, qui passe en moyenne de 6,6 avant le traitement à 5,7 sous l'effet de celui-ci (mesures pratiquées dans les urines émises entre 14 et 20 heures, c'est-à-dire au maximum de l'action thérapeutique). Simultanément, on constate une augmentation de l'acidité titrable, s'élevant en moyenne de 22 µeq/min pendant la période de contrôle à 31 µeq/min pendant la période correspondante

	Sans benzbroma- rone	Avec benzbroma- rone	
Acide urique (mg)	528 ± 139	1434 ± 794	p < 0,01
Sodium (meq)	149 ± 27	117 ± 54	NS
Potassium (meq)	80 ± 15	82 ± 20	NS
Chlore (meq)	156 ± 30	129 ± 46	NS
Créatinine (mg)	1916 ± 310	1794 ± 269	NS
Volume urinaire (ml)	1198 ± 301	1057 ± 475	NS

Tableau 3. Excrétion urinaire en 24 heures d'acide urique, sodium, potassium, chlore et créatinine sans benzbromarone ou après la prise de 100 mg de benzbromarone. Moyennes de 8 déterminations.

de la journée avec benzbromarone. Ces modifications résultent d'une plus forte élimination d'acide urique. C'est à l'acidification urinaire qu'il faut vraisemblablement attribuer la légère ascension de l'ammoniurie, de 22 à 26 µeq/min. Cette différence n'est pas statistiquement significative, non plus que le léger fléchissement des bicarbonates urinaires (14 puis 7 µeq/min). L'excrétion totale d'ions hydrogènes calculée selon l'équation d'Albright:

$$H^+ = \text{acidité titrable} + \text{ammonium} - \text{bicarbonate}$$

se trouve sensiblement accrue lors de la libération d'acide urique provoquée par la benzbromarone (28 puis 50 µeq/min). Elle se marque dans tous les cas sauf un (p < 0,05).

Les modifications du sodium, du potassium et du chlore urinaires, ainsi que celles de la diurèse sont discrètes et inconstantes. Notons dans l'ensemble une légère diminution de la natriurie et de la chlorurie, non significatives (tableau 3).

Discussion

Les huit sujets étudiés ici ont tous répondu à l'action de la benzbromarone par d'intenses modifications de l'uricémie (— 52 % en 24 heures) et de l'uricurie (+ 172 %), qui correspondent aux données de la littérature (3, 4, 7, 12, 13, 23). Il s'agit d'un hypo-uricémiant majeur dont l'efficacité est supérieure à celle du probénécide ou de la sulfapyrazone.

Comme cela avait déjà été constaté par d'autres auteurs (3, 4, 23), l'augmentation de l'uricosurie ne relève en aucun cas d'une filtration accrue de cette substance. En effet, la clearance de la créatinine demeure inchangée et l'augmentation de l'uricurie se maintient encore 12 à 24 heures après la prise du médicament, alors que l'uricémie est déjà fortement diminuée, ce qui réduit d'autant la quantité d'acide urique filtrée au niveau des glomérules.

L'intérêt principal de nos observations réside dans l'absence de toute action de la benzbromarone sur l'excrétion urinaire de la pénicilline et de la phénol-sulfone-phtaléine. Cela permet de mieux comprendre l'action de la benzbromarone sur les tubes rénaux.

On sait que, dans la plupart des cas, la sécrétion de substances organiques par le tube proximal relève de l'un ou l'autre des deux systèmes suivants (20):

1. Le système des bases organiques, dont dépendent en particulier la priscoline, le tétraéthylammonium, la quinine, la procaine, la N-méthylnicotinamide, la tolazoline, etc.
2. Le système des acides organiques — ou système de l'hippurate — qui intéresse plus d'une centaine de substances, en particulier l'acide para-amino-hippurique, la pénicilline, la phénol-sulfone-phtaléine, l'acide urique, l'acide salicylique, la phénylbutazone, le probénécide et probablement la sulfapyrazone.

Cette division est fondée sur la constatation qu'il existe à l'intérieur de chaque groupe une inhibition compétitive de la sécrétion tubulaire des diverses substances qui en font partie. Sans que cela représente une preuve absolue, le fait que l'excrétion d'une substance inhibe celle d'une autre suggère très fortement que toutes deux empruntent le même dispositif sécrétoire.

C'est ainsi que le probénécide, qui passe dans les urines (1, 20) au niveau du tube proximal, entre en compétition avec la sécrétion de la pénicilline et l'inhibe. Cette propriété a été largement utilisée en thérapeutique pour maintenir des concentrations sériques d'antibiotique particulièrement élevées. En raison d'une concurrence analogue, l'épreuve de la phénol-sulfone-phtaléine est perturbée chez les sujets soumis à l'action du probénécide (20). C'est également par inhibition compétitive que le probénécide, les salicylés, la phénylbutazone et la sulfinpyrazone inhibent la sécrétion d'acide urique lorsqu'ils sont administrés à faible dose (21, 22) et exercent par là une action anti-uricosurique. Pour des posologies plus fortes, ces médicaments diminuent la réabsorption de l'acide urique: cette action est quantitativement plus intense que la suppression de la sécrétion et le résultat global est celui d'une augmentation de l'excrétion urinaire d'acide urique (21, 22).

Au contraire de tous les uricosuriques étudiés jusqu'ici à cet égard, la benzbromarone n'exerce aucune influence sur la sécrétion de pénicilline ni sur celle de la phénol-sulfone-phtaléine. Elle n'intervient donc pas dans le système des acides organiques tel que nous l'avons défini plus haut. N'entrant pas en compétition avec la sécrétion de la pénicilline ou de la phénol-sulfone-phtaléine, la benzbromarone demeure probablement sans effet non plus sur la sécrétion d'acide urique. On notera, à ce propos, qu'à la différence du probénécide, de la sulfinpyrazone, des salicylés et de la phénylbutazone, la benzbromarone n'exerce jamais d'action anti-uricosurique chez l'homme quelle qu'en soit la posologie (16).

Bien qu'il soit pratiquement impossible de mesurer séparément les quantités d'acide urique sécrétées et réabsorbées, l'absence d'inhibition de la sécrétion urique permet peut-être de comprendre pourquoi la benzbromarone exerce une action uricosurique supérieure à celle du probénécide ou de la sulfinpyrazone.

D'autre part, il est probable que l'excrétion urinaire de la benzbromarone emprunte une voie indépendante de celle des acides organiques, donc différente de celle du probénécide.

Ces observations conduisent à penser que la benzbromarone modifie l'excrétion de l'acide urique en inhibant uniquement la réabsorption tubulaire de cette substance.

On peut se demander s'il n'en va pas de même pour la benziodarone, dont la structure chimique et l'action sur le comportement de l'acide urique sont si proches de celles de la benzbromarone. A notre connaissance, cette question n'a pas été étudiée.

Bibliographie

1. *Beyer K. H., Russo H. F., Tillson E. K.* et coll.: «Benemid» (di-n-propylsulfamil)-benzoic acid: its renal affinity and its elimination. *Amer. J. Physiol.* 166, 625, 1951.
2. *Blanc M. H., Berthoud S., Rudhardt M.* et coll.: Pénicilline V et interactions médicamenteuses. *Praxis* 62, 861, 1973.
3. *Charbonnet F., Rossier J.*: La benzbromarone dans le traitement de l'hyperuricémie. *Praxis* 62, 1345, 1973.
4. *Danchot J.*: Les hypo-uricémiants de structure benzofurannique. Thèse de Paris, 1968.
5. *Davis B. B., Field J. B., Rodman G. P.* et coll.: Localization and pyrazinamide inhibition of distal transtubular movement of uric acid-2-C¹⁴ with a modified stop-flow technique. *J. Clin. Invest.* 44, 716, 1965.
6. *Delbarre F., Auscher C., Amor B.*: Action uricosurique et antigoutteuse de certains dérivés du benzofuranne. *Presse méd.* 73, 2725, 1965.
7. *Delbarre R., Auscher C., Olivier J. L.* et coll.: Traitement des hyperuricémies et de la goutte par des dérivés du benzofuranne.
8. *Gutman A. B.*: Uricosuric drugs, with special reference to probenecid and sulfinpyrazone. *Adv. Pharmacol. Therap.* 4, 91, 1966.
9. *Gutman A. B., Yü T. F.*: Uric acid metabolism in normal man and in primary gout. *New Engl. J. Med.* 273, 252, 1965.
10. *Gutman A. B., Yü T. F., Berger L.*: Tubular secretion of urate in man. *J. Clin. Invest.* 38, 1778, 1959.
11. *Harrison H. T., Camerch A. J. V.*: Iodine induced hypothyroidism due to benziodarone. *Brit. Med. J.* 1, 840, 1935.
12. *Kotzauerek R., Hueber E. F.*: Ueber klinische Erfahrungen mit 2-Äthyl-2-(4-hydroxy-3,5-dibrombenzoyl)-benzofuran Benzbromaron) bei der Behandlung der Gicht und Hyperuricämie. *Wien. med. Wschr.* 118, 1014, 1968.
13. *Mertz D. P.*: Veränderungen der Serumkonzentration von Harnsäure unter der Wirkung von Benzbromaronum. *Münch. med. Wschr.* 111, 491, 1969.
14. *Podevin R., Ardaillou R., Paillard F.* et coll.: Etude chez l'homme de la cinétique d'apparition dans l'urine de l'acide urique 2 ¹⁴C. *Nephron* 5, 134, 1968.
15. *Rastegar A., Thier S. O.*: The physiologic approach to hyperuricemia. *New Engl. J. Med.* 286, 470, 1972.
16. *Richet G., Leroux-Robert C., Podevin R.* et coll.: Essais de traitement de l'hyperuricémie chez les insuffisants rénaux chroniques. I. Action de la benzbromarone. *Rev. franç. Etudes clin. et biol.* 11, 396, 1961.
17. *Skeith M. D., Healey L. A., Cutler R. E.*: Effect of phloridzin on uric acid excretion in man. *Amer. J. Physiol.* 219, 1080, 1970.
18. *Steele T. H., Rieselbach R. E.*: The renal mechanism for urate homeostasis in normal man. *Amer. J. Med.* 43, 868, 1967.

19. *Sternon J., Kocheleff P., Couturier E. et coll.*: Effet hypo-uricémiant de la benzbromarone. Etude de 24 cas. *Acta clin. Belg.* 22, 285, 1967.
20. *Weiner I. M., Mudge G. H.*: Renal tubular mechanisms for excretion of organic acids and bases. *Amer. J. Med.* 36, 743, 1964.
21. *Yü T. F., Gutman A. B.*: Study of the paradoxical effects of salicylate in low, intermediate and high dosage on the renal mechanisms for excretion of urate in man. *J. Clin. Invest.* 38, 1298, 1959.
22. *Yü T. F., Gutman A. B.*: Paradoxical retention of uric acid by uricosuric drugs in low dosage. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 90, 542, 1955.
23. *Zöllner N., Dofel W., Gröbner W.*: Die Wirkung von Benzbromaronum auf die renale Harnsäureausscheidung bei Gesunden. *Klin. Wschr.* 48, 426, 1970.
24. *Zöllner N., Griebisch A., Fink J. K.*: Ueber die Wirkung von Benzbromaron auf den Serumharnsäurespiegel und die Harnsäureausscheidung des Gichtkranken. *Dtsch. med. Wschr.* 95, 2405, 1970.

